

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme Université)

N° 127

Abraham TENENBAUM

Né le 1^{er} janvier 1908 à Tiflis (Russie)

Présentée et soutenue publiquement le 10 JUIN 1942

**Injectons intraveineuses
lentes et continues
d'Adrénaline
dans
l'insuffisance surrénale aiguë**

*Travail de la clinique médicale
de l'Hôpital Saint-Antoine*

Président : M. LOEPER Professeur

VIGOT FRÈRES, EDITEURS
23, rue de l'Ecole de Médecine
PARIS - VI^e

1942

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **TENENBAUM.**

Prénom : **Abraham.**

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

TENENBAUM (Abraham). —

Injectons intraveineuses lentes et continues d'Adrénaline dans l'insuffisance surrénale aiguë. — *Paris, Vigot fr., 1942, in-8° r., 68 p.*

Th. méd. (Université), Paris, 1942, n°

TENENBAUM (Abraham). —

Injectons intraveineuses lentes et continues d'Adrénaline dans l'insuffisance surrénale aiguë. — *Paris, Vigot fr., 1942, in-8° r., 68 p.*

Th. méd. (Université), Paris, 1942, n°

TENENBAUM (Abraham). —

Injectons intraveineuses lentes et continues d'Adrénaline dans l'insuffisance surrénale aiguë. — *Paris, Vigot fr., 1942, in-8° r., 68 p.*

Th. méd. (Université), Paris, 1942, n°

TENENBAUM (Abraham). —

Injectons intraveineuses lentes et continues d'Adrénaline dans l'insuffisance surrénale aiguë. — *Paris, Vigot fr., 1942, in-8° r., 68 p.*

Th. méd. (Université), Paris, 1942, n°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme Université)

Abraham TENENBAUM
Né le 1^{er} janvier 1908 à Tiflis (Russie)

Présentée et soutenue publiquement le 1942

**Injectons intraveineuses
lentes et continues
d'Adrénaline
dans
l'insuffisance surrénale aiguë**

*Travail de la clinique médicale
de l'Hôpital Saint-Antoine*

Président : M. LOEPER Professeur

VIGOT FRÈRES, EDITEURS
23, rue de l'Ecole de Médecine
PARIS - VI^e

1942

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIERE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	POLONOVSKI.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GASTINEL.
Pathologie et thérapeutique générales	BRUMPT.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	N.,
Anatomie pathologique	QUENU.
Histologie	LEROUX.
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	AUBERTIN.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	DUVOIR.
Pathologie expérimentale et comparée	LÉVY-VALENSI.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Henri BÉNARD.
	CHIRAY.
	ABRAMI.
	FIESSINGER.
Clinique Médicale	PASTEUR-VALLERY-
	RADOT.
	HARVIER.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants	Robert DEBRE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	LAIGNEL - LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	MONDOR.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	CADENAT.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	PORTES.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	BROCQ.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
	DOGNON.
	GIROUD.
	HAZARD.
	JAYLE.
Professeurs sans chaire	JOANNON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	SANNIÉ.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	DE GENNES ...	Pathologie médicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.	HAGUENAU ...	Pathologie médicale.
BERNARD (E.).	Pathologie médicale.	LACOMME	Obstétrique.
BEZANÇON (J.).	Hydrologie.	LANTUÉJOUL .	Obstétrique.
BONNET	Bactériologie.	LAVIER	Parasitologie.
BOULIN	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BROUET	Pathologie médicale.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
BULLIARD	Histologie.	LENÈGRE	Pathologie médicale.
CACHERA	Pathologie médicale.	M ^{me} J. LÉVY ..	Pharmacologie.
CORDIER	Anatomie.	MARCHAL	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.	MÉNÉGAUX ...	Pathologie chirurgicale.
COUVELAIRE		MOLLARET ...	Pathologie médicale.
(Roger)	Urologie.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DELARUE	Anatomie pathologique.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DELAY	Pathologie médicale.	PETIT-DUTAIL-	
DEGREZ (H.)..	Physique.	LIS	Pathologie chirurgicale.
DESOILLE	Médecine légale.	RENARD	Ophtalmologie.
DIGONNET	Obstétrique.	RICHET	Physiologie.
DOGNON	Physique.	SÈNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
FUNCK-BREN-		SOULIE	Pathologie médicale.
TANO	Pathologie chirurgicale.	SUREAU	Obstétrique.
GALLIARD	Parasitologie.	TURPIN	Pathologie médicale.
GARCIN	Pathologie médicale.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
M ^{me} GAUTHIER-			
VILLARS ...	Anatomie pathologique		

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	LE LORIER ...	Obstétrique.
CHAILLEY-		NEVEU-	
BERT	Physiologie.	LEMAIRE ...	Parasitologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.	PIEDELIEVRE .	Médecine légale.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.	VAUDESCAL	Obstétrique.
HUGUENIN...	Anatomie pathologique.		

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	Clinique médicale.	BASSET.	Clinique chirurgicale.
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHABROL.		DE GAUDART	
CHEVALLIER.		D'ALLAINES.	
LAROCHE (G.).		MOULONGUET.	
LIAN.		MCURE.	
MOREAU.			
SÉZARY.			
MM.			
ECALLE.	Clinique obstétricale.		
VIGNES.			

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE REGRETTE

A MA MERE.

*Bien faible témoignage de mon
amour filial et de ma reconnaissance
pour tout ce qu'ils ont fait pour moi.*

A MA FEMME

A MES SŒURS ET FRÈRES

A MES NIECES ET NEVEUX

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A MON MAITRE TRES ESTIME
ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE LÆPER

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

Nous ne pourrions nous permettre de présenter notre travail sans consacrer ses premières lignes à notre Maître, Monsieur le Professeur Læper, qui nous a fait l'honneur de nous guider dans le choix de la matière à traiter.

Nous sommes heureux de pouvoir lui adresser ici nos respectueux hommages et l'expression de notre reconnaissance émue pour ses conseils éclairés et sa continuelle bienveillance à notre égard.

A MES MAITRES DE TOURS

A MES MAITRES DE PARIS

AVANT-PROPOS

Dans le travail que nous présentons ici, nous nous sommes proposé de montrer comment nous envisageons les règles à observer dans le traitement des malades par la méthode des injections intraveineuses lentes et continues; nous avons voulu tirer de cette étude les déductions qui s'imposent au sujet de l'efficacité de la méthode en question. Nous basant sur les résultats obtenus par plusieurs savants dans leurs expériences, nous avons tâché d'apprécier comme il convient les divers médicaments administrés par cette méthode et les effets produits.

Nous avons insisté spécialement sur tout ce qui a trait aux hormones, et notamment à l'adrénaline dont nous avons exposé le rôle curatif ainsi que l'influence sur l'état général et la tension artérielle du malade. Nous avons étudié cette question en nous documentant dans les œuvres de plusieurs auteurs, que nous avons eu l'honneur de nommer au cours de notre exposé.

Nous terminons notre travail par une observation personnelle sur un cas grave d'insuffisance surrénale aiguë, traité par nous à l'Hôpital Saint-Antoine, dans

le service du professeur M. Lœper à l'aide de la méthode citée ci-dessus. Les résultats de cette observation sont donnés avec une exactitude d'autant plus scrupuleuse que nous vîmes malheureusement notre malade mourir malgré tous les efforts faits pour prolonger son existence; nous démontrons que la mort, qui était inévitable dans ce cas, fut retardée de 27 heures grâce à l'adrénaline.

L'observation II relate le cas d'un addisonnien, dont l'insuffisance surrénale aiguë est également traitée par l'adrénaline. Cette fois, nous voyons avec satisfaction survenir l'amélioration de l'état général après une injection lente et continue.

INTRODUCTION

Etant donné que la méthode des injections intraveineuses lentes et continues est relativement récente et que, d'autre part, les cas connus et observés d'insuffisance surrénale aiguë sont rares, nous ne présenterons ici qu'un nombre restreint d'observations sur des malades atteints de cette affection et traités par la méthode en question.

Malgré cette considération, nous tâcherons, dans la mesure du possible, de démontrer la bienfaisante action et l'efficacité de la méthode des injections intraveineuses lentes et continues.

CHAPITRE PREMIER

GENERALITES

Remarque. — Les injections intraveineuses lentes et continues ont été étudiées par plusieurs auteurs, aux travaux desquels nous nous référons plus d'une fois au cours de notre exposé. C'est notamment à J. SALLET et à sa thèse minutieusement détaillée que nous empruntons un certain nombre de renseignements précieux.

I. - Origine et développement de la méthode

L'origine des injections intraveineuses lentes et continues remonte aux années 1830-32, lors de la fameuse épidémie de choléra. HERMANN, le premier, préconisa la méthode, partant de l'idée qu'il fallait diluer le sang trop épais des malades. MAGENDIE, en France, suivit son exemple.

Pendant l'épidémie de 1884, la technique de la méthode fut relativement perfectionnée par HAYEM, qui mit au point la formule d'une solution isotonique.

Grâce aux travaux de JOLYET et de LAFONT, de KRONECKER, de SANDER, de MICHAUX, de LEJARS, de JAYLE, de DELBET, de DURET, de TUFFIER, de FLEIG, la méthode prit un grand essor avec l'emploi des sérums artificiels dans les cas de choc chirurgical, de diabète, de grandes hémorragies, d'intoxications par la strychnine. Cependant, les injections étaient encore assez rapides et la masse du liquide injecté considérable.

L'intérêt des injections intraveineuses *lentes* devint évident à la suite des expériences entreprises en Allemagne par KRETSCHMER, TRENDLENBURG et HAI-DENHAIN, qui constatèrent la production d'hypertension artérielle continue pendant toute la durée de l'injection, contribuant ainsi à mettre en lumière le rôle de l'adrénaline dans le maintien du tonus vasculaire. FRIEDMANN, considéré, depuis ses expériences de 1913, comme promoteur de la méthode des injections continues et très prolongées, en a étendu les applications à la thérapeutique.

En Amérique, les travaux, menés sur le terrain expérimental par WOODYATT, WILDER et SANSUM, furent poursuivis par DRAGSTEDT qui a fait des recherches sur le seuil d'action hypertensive de l'adrénaline, administrée en injections continues. En thérapeutique, la méthode des injections lentes et continues a eu une grande vogue sous les noms de « Venoclysis » (HENDON), de « Intrevenonsdrip » (HYMAN, HIRSCHFELD, WANGER, TOUROFF, CHARGIN, LEIFER). Les principes thérapeutiques de FRIEDMANN

furent introduits en Amérique en 1924, et ASHBY et MOORE appliquèrent la méthode au traitement des maladies d'enfants.

La méthode se répandit également en Angleterre et fut surtout adaptée aux besoins de transfusion sanguine, avec FARQUHARSON, MARIOTT et KEKWICK.

En France, la méthode ne s'introduisit que lentement, avec quelques essais de DESMARET, de M. LABBÉ et de BOULIN. Elle prit une plus grande extension à la suite des travaux de BAUDOUIN, de LEWIN, d'AZÉRAD; ceux de R. DEBRÉ et ses élèves, A. TZANCK, M. LœPER et ses collaborateurs, H. BÉNARD et SALLET; ces derniers ont consacré à la question un rapport d'ensemble très documenté lors de la sixième session de l'Union Internationale de Thérapeutique.

II. - Intérêt de la méthode

La méthode des injections intraveineuses lentes est supérieure à tout autre en ce que le sang reçoit directement et avec une précision posologique exceptionnelle la substance même du médicament administré. D'autre part, cette substance agit d'une manière régulière et soutenue avec une vitesse définie et facilement contrôlable et qui peut être modifiée au besoin. Cette méthode réunit donc en soi les qualités suivantes :

a) *Sûreté de l'opération.* — Lorsqu'on agit par la voie veineuse d'une façon soutenue et prolongée, le sang reçoit aussitôt le remède. Les résultats sont

moins précis lorsque le remède est administré par la voie digestive, sous-cutanée ou intramusculaire; dans ces trois derniers cas, le facteur de résorption est impossible à prévoir ou à influencer.

b) La lenteur de l'opération rend l'injection *sans danger* : l'organisme est soustrait aux effets rapides et immédiats de l'administration médicamenteuse ordinaire qui peut produire une sorte de choc anaphylactique que WANGER, HYMAN et HIRSCHFELD appellent « choc de vitesse » ou encore « speed choc » pouvant entraîner la mort du patient par effondrement de la tension artérielle; c'est la masse du liquide injecté dans l'unité de temps et non la nature du liquide qui détermine en ce cas la mort.

Nous basant sur les données établies ci-dessus, nous nous croyons en mesure de pouvoir affirmer que la méthode qui fait l'objet de notre étude constitue le *meilleur mode* d'administration thérapeutique, vue la pénétration intégrale et régulière, à la vitesse voulue, de la médication active dans l'organisme.

Les résultats obtenus ont été satisfaisants et seraient à souhaiter dans le traitement par la même méthode d'un certain nombre de maladies.

INSTRUMENTATION ET TECHNIQUE EN VUE DE L'APPLICATION DE LA METHODE

Avant d'aborder les questions que pose l'application technique de la méthode, nous nous proposons d'étudier succinctement quelques appareils parmi ceux qui ont fait leurs preuves au cours des expé-

riences de laboratoire et dans le traitement de diverses maladies, et qui sont à la fois indispensables et accessibles à tout praticien qui recourt à la méthode en question.

Citons tout d'abord le « *goutte-à-goutte* » de MURPHY, appareil très simple, mais moins pratique que celui de HENRY et JOUVELET; ce dernier, modifié par H. BÉNARD, nous a constamment servi, et avec de bons résultats, au cours du traitement de nos malades.

Cet appareil, adapté du transfuseur d'HENRY et JOUVELET, a un fonctionnement basé sur l'expression d'un tuyau de caoutchouc par le déplacement d'un galet écraseur; monté sur un moteur muni d'un rupteur centrifuge (disjoncteur Seguin), il a une vitesse constante et modifiable à volonté en cours de marche. La régularité de son débit est de l'ordre de 2 %. Une boîte de vitesse avec embrayage et débrayage rend cet appareil d'un maniement facile et lui confère une grande marge de fonctionnement, qui peut être encore accrue par l'emploi de tuyaux de calibres divers.

Les débits vont ainsi de 15 centimètres cubes à plusieurs litres par heure. Ils peuvent être mesurés directement sur le compte-tours du moteur après étalonnage préalable. Le principal avantage que présente cet appareil consiste dans la possibilité de simplifier l'amorcement sans crainte des bulles d'air, ce qui permet d'opérer dans des conditions d'*asepsie*

absolue par simple stérilisation du tuyau de caoutchouc.

Pour pratiquer l'injection lente, il suffit d'introduire l'aiguille dans la veine (au pli du coude) et d'adapter l'embout du tuyau de caoutchouc après l'avoir soigneusement purgé d'air; on le rend ensuite solidaire de l'avant-bras par l'application d'un ou de deux ponts de sparadrap adhésif, le bras reposant sur un coussin recouvert d'une alèze.

Pour éviter au malade une sensation pénible de fatigue, il est recommandé de modifier de temps en temps la position du bras en prenant toutes précautions pour un déplacement prudent et indolore.

Au besoin, si l'on a l'intention d'utiliser une solution tiédie, on plongera dans de l'eau chaude une partie du tuyau aboutissant au malade. Il ne faut pas perdre de vue que, malgré la facilité de l'opération, une *grande prudence s'impose* en ce qui concerne aussi bien la position de l'aiguille que l'état général du malade, qui exige une surveillance continuelle.

En effet, il peut advenir que le malade, sous l'influence de l'injection ou pour une autre cause, fasse des gestes involontaires, qui peuvent entraîner l'interruption de l'injection. D'autre part, l'opérateur doit suivre la vitesse et la durée de l'injection, car il s'agit de proportionner la *masse horaire* à la masse globale du liquide à injecter.

Enfin, la *concentration* du liquide en substance active a une importance primordiale.

La vitesse de l'injection peut aller, d'après certains auteurs, de 40 à 200 cc., à l'heure, chez l'adulte, et de 30 à 60 cc. chez l'enfant. Mais on ne saurait oublier qu'un *maximum de 250 à 300 cc.* serait dangereux à dépasser, des accidents, tels que défaillance cardiaque, pouvant survenir (HENDON et HORSLEY, HYMAN et ses collaborateurs).

Quant à la durée de l'injection, il est permis de la varier *de quelques heures à quelques jours*, quoique une injection de trop longue durée peut provoquer des phlébites, et même une embolie pulmonaire consécutive. Mais ces accidents graves sont peu fréquents; l'injection ne provoque le plus souvent que des frissons et des poussées fébriles sans gravité.

En ce qui concerne la *concentration* de la substance active, il convient de tenir compte de *la nature* même de cette substance et de la vitesse choisie pour l'opération. Dans le cas où le produit ne se détruit dans l'organisme que lentement (arsenic, par exemple), on diminuera la concentration suivant la quantité globale qui reste indépendante des conditions de l'injection.

S'il s'agit par contre d'une substance qui, une fois introduite dans l'organisme, y est assimilée rapidement (exemple : l'adrénaline), on peut en injecter alors des doses *supérieures* à la dose normale tolérée en injection massive.

C'est en réglant l'injection que l'on arrive à constater qu'il s'établit un *équilibre dynamique* entre le

moment de l'introduction et celui de la disparition de la substance dans l'organisme. Cette mesure protège le sang contre un taux nocif de substance et fait éviter ainsi des accidents.

CHAPITRE II

I. - APPLICATION THERAPEUTIQUE DE LA METHODE

Les domaines thérapeutiques où la méthode des injections intraveineuses lentes et continues a été appliquée sont très variés, de même que les médicaments utilisés à cet effet.

En chirurgie : dans les cas de choc chirurgical, de déshydratation, de grandes hémorragies.

En pédiatrie : dans l'état de déshydratation (ex. : gastro-entérite aiguë, sténose du pylore du nourrisson).

En médecine générale : nous insisterons essentiellement sur les principes qualitatifs et quantitatifs de l'administration des médicaments.

A) Les sérums — Les médicaments

Parmi les produits qui ont le plus souvent été utilisés, il faut donner une place importante aux *sérums artificiels* (ou physiologiques), soit salés, soit glucosés, hypertoniques ou hypotoniques. Leur emploi a été très large, notamment en Allemagne et en Amérique : HYMAN et TOUROFF rapportent les résultats

fournis par 9.471 injections faites en trois mois à l'Hôpital Mount-Sinai (New-York). Dans certains cas, on joint différentes substances aux sérums, par exemple du sang citraté. Généralement, le sérum sert de vecteur au médicament.

D'autre part, non moins importants sont les *sérums spécifiques* : antipneumococciques, antigonococciques, antidiphthériques, antitétaniques, etc.

Enfin, on emploie un grand nombre de *médicaments* : des médicaments tonicardiaques (digitaline, caféine, ouabaïne), des sels de calcium, des sulfates de magnésie, de la strychnine, du paraldéhyde, de la violette de gentiane, du bicarbonate de soude, de la morphine, des sulfamides, du novarsénobenzol, du phénylcinchoninate de lithium, etc.

B) Les hormones

A notre avis, les hormones dépassent en efficacité tous les sérums et les médicaments. Elles ont le mérite d'être des produits de l'organisme et certaines d'entre elles peuvent être obtenues synthétiquement : elles peuvent ainsi suppléer à un organisme qui en manque. C'est ce que déclare H. BÉNARD en mettant en relief le fait que « les hormones peuvent être déversées dans le sang du malade à un débit voisin de celui auquel elles sont déversées dans le sang du sujet normal ».

Après une étude sommaire de l'insuline et plus approfondie de l'adrénaline, nous nous croirons en droit de pouvoir affirmer la supériorité absolue des hormones sur les autres médicaments.

II. - LES RESULTATS

A) Avec les sérums artificiels

Les travaux du professeur BÉNARD nous fournissent des données édifiantes sur le rôle joué par les sérums artificiels dans le traitement, chez l'adulte, des grands états de déshydratation, tels que ceux provoqués par le choléra et les syndromes cholériques, les diarrhées profuses, les vomissements incoercibles, les sténoses digestives, l'acidose diabétique, les grandes azotémies.

Chez l'enfant, de bons résultats ont été obtenus par cette méthode avec le liquide de Ringer glucosé dans le traitement des gastro-entérites avec état cholérique et syndrome toxique (S. KARELITZ et B. SCHICK en 1932). En France, DEBRÉ, J. MARIE, DE FONT-RÉAULX et M^{lle} JAMMET s'en sont montrés les partisans. Les sérums hypertoniques glucosés, étudiés par FLEIG et KAUSCH ont été administrés dans un but diurétique à des brûlés en état d'oligurie ou d'anurie, à des opérés de l'abdomen ou des voies génito-urinaires, à des néphrétiques chroniques ou aigus, à des sujets atteints d'ictère infectueux ou d'intoxication par les champignons, à des barbituriques (HYMAN).

La technique d'infusion lente d'après WOODYATT, WILDES et SANSUM est celle qu'il faudrait appliquer pour administrer une quantité de sucre supérieure au seuil d'élimination (0,85 gr. par kilog-heure). Cette valeur du seuil d'élimination est de 0,50 gramme par kg.-heure d'après LEWIN, BAUDOUIN et SALLET.

Se basant sur ces données, J. LEWIN injecta au cours d'une anurie post-opératoire un sérum hypertonique à 20-30 pour 100. En commençant par un débit de 0,50 gramme de glucose par kg.-heure, il accroît le débit jusqu'à apparition de la diurèse. Si, au bout de deux ou trois heures, la diurèse ne s'est pas produite, l'injection est arrêtée.

B) Avec les sérums spécifiques

Les sérums spécifiques ont été, en France, l'objet des essais de RAVAUD et BOULIN, qui ont pratiqué l'injection lente de sérum antigonococcique dans le traitement des arthrites blennorragiques ; d'autres auteurs ont appliqué la même méthode avec les sérums antipneumococciques, antidiphthériques, antitétaniques.

C) Avec les médicaments

Parmi les plus usuels, mentionnons le *novarsénobenzol* pour le traitement de la syphilis où les résultats obtenus par LEIFER, CHARGIN et HYMAN et par TZANCK en France, ont été remarquables.

La technique de TZANCK était la suivante : il donnait pendant trois jours consécutifs 1,50 gramme de novarsénobenzol dissous dans 150 cc. de sérum salé, puis il procédait à 20 injections de bismuth, après quoi l'injection du novarsénobenzol reprenait encore pendant trois jours. Mais les deux cas de mort, rapportés par TZANCK (l'un par apoplexie séreuse, l'autre par surrénalité hémorragique) doivent inciter à une

extrême prudence : les précautions habituelles de l'arsénothérapie s'imposent.

Cependant, malgré les avantages certains de la méthode, « il est interdit de considérer à l'heure actuelle une thérapeutique arsénobenzolique, quelle qu'elle soit, comme anodine » (LÆPER, TZANCK, BRÔUET-SANTON).

TZANCK a d'ailleurs modifié sa façon de procéder, injectant en deux séries de trois jours, séparés par l'intervalle d'une semaine, la dose totale administrée auparavant en trois jours consécutifs.

Depuis quelques années, le professeur LÆPER et ses collaborateurs (A. VARAY, J. VIGNALOU, A. BRAULT, G. LEDOUX-LEBARD) ont élargi le domaine de la thérapeutique par l'infusion intraveineuse lente et continue comme « traitement de fond » et non plus seulement dans les cas d'urgence. Tout récemment encore, pour renforcer ou prolonger l'action sédatrice et analgésique des sels de *morphine*, ils ont appliqué la méthode à deux cancéreux dont les douleurs étaient intolérables, à la dose de 1 à 3 centigrammes. L'effet sédatif apparut, *immédiat et plus marqué* qu'avec l'injection intraveineuse simple. Elle ne provoqua aucune indisposition chez ces malades. Bien plus, l'effet se prolongea 24 heures au lieu de 5 heures avec une dose égale introduite dans la veine en injection unique. Une large application de la méthode est préconisée par les mêmes auteurs à la médication des tonicardiaques.

Ainsi l'*ouabaïne*, par exemple, à la dose de 1/2 mgr. dans 100 cc. de sérum glucosé, administrée en une heure et demie, est très bien tolérée pendant 15 jours consécutifs.

La *digitaline*, à raison de 1/2 mgr. dans 100 cc. de sérum glucosé, à 1 heure par jour, a été supportée jusqu'à l'énorme dose globale de 7 mgr. Des résultats heureux ont été enregistrés chez des cardiaques asystoliques.

Certains composés sulfamides (40 RP et 1162 F) ont été utilisés avec succès par M. LÆPER dans un cas de septicémie à streptocoque hémolytique où la guérison s'est produite en quelques jours. De même, la pleurésie purulente à streptocoque d'un autre malade a évolué vers le cloisonnement, en même temps que l'on observa la disparition des germes, après 19 injections lentes de 20 cc. de 40 RP à 6 % dans 100 cc. de sérum glucosé. La méthode fut encore appliquée dans un cas de rhumatisme gonococcique polyarticulaire avec épanchement séreux du genou, dans un but préventif, pour empêcher une localisation sur l'endocarde : après injection lente intraveineuse de 40 RP, on observa le retour immédiat à la température normale, la disparition des douleurs et la résorption rapide de l'arthrite séreuse. Dans les cas graves de rhumatisme articulaire aigu, le professeur LÆPER administre le *salicylate de soude*.

D'autres produits ont également donné de bons résultats : l'*acétylcholine* en injections lentes dans l'artérite oblitérante; la *colchicine*, dans des cas de

cancer inopérable (LÆPER, FLANDIN); *le phénylcinchoninate de lithium* (thèse de doctorat de M^{me} A.-L. MANDE).

D) Avec les hormones

Comme il a été déjà dit ci-dessus, les hormones peuvent être considérées à juste raison comme les plus efficaces des remèdes. Néanmoins, leur utilisation présente quelques difficultés : par exemple, comme le font remarquer BAUDOUIN, LEWIN et AZERAD, « le thérapeute demeure impuissant à reproduire (au cours de l'injection) le rythme physiologique dans toute son exactitude », le fait pouvant être admis que les sécrétions physiologiques, lorsqu'elles sont continues, peuvent être sujettes à certaines modifications quantitatives, dont la nature et l'ordre de grandeur sont encore peu connus. Il est démontré cependant que l'introduction continue d'une hormone dans l'organisme met en *état de repos* la glande sécrétrice correspondante; comme le constate le professeur BÉNARD, « la plus faible quantité active de l'hormone (injectée) représente le taux auquel cette substance est normalement sécrétée ».

Un certain nombre d'expériences ont permis d'admettre que l'injection prolongée d'une hormone produit non seulement l'arrêt de la sécrétion chez la glande correspondante, mais aussi, au bout d'un certain temps, *l'atrophie* de la glande inactive.

C'est sur des animaux qu'ont été faites les observations les plus concluantes :

DEL CASTILLO et SAMARTINO, ayant injecté à des rats des doses totales de folliculine allant de 12.000 à 15.000 unités I., à raison de deux injections par semaine, et ceci pendant 40 semaines, ont constaté l'atrophie complète des ovaires et des testicules.

A la suite d'expériences analogues, REISER a constaté la réduction du volume du corps thyroïde chez des animaux hyperthyroïdisés.

De même, LERICHE et JUNG ont démontré qu'un animal présente une sclérose et une diminution de la parathyroïde avec signes histologiques de dégénérescence après avoir subi un certain nombre d'injections d'hormone parathyroïdienne.

Nous pouvons admettre que les conclusions tirées de ces faits sont valables pour toutes les glandes à sécrétion interne. En effet, à un chien ayant conservé son pancréas, on peut injecter la même quantité d'insuline qu'à un animal dépancréaté pour maintenir sa glycémie à un taux normal. Si le pancréas avait continué à sécréter pendant l'injection, la dose limite que nous aurions trouvée aurait été inférieure à la normale (M^{me} Ch. MORIN).

Ces constatations nous sont utiles en ce qu'elles s'appliquent en tout point au cas de l'adrénaline, objet de notre étude.

INSULINE : nous consacrons quelques lignes à l'insuline qui présente un grand intérêt dans l'application de la méthode. Étudiée par BAUDOUIN, LEWIN et AZERAD après HYMAN et TOUROFF, l'insuline a été

aussi l'objet d'une thèse détaillée de M^{me} Ch. MORIN, thèse de laquelle nous extrayons quelques données physiologiques et des résultats thérapeutiques.

La dose « hypoglycémiante limite » d'insuline injectée par voie intraveineuse est de l'ordre de $1/200$ d'unité par kilogramme-heure, soit 0,3 U. par heure pour un homme de 60 kilogs. C'est grâce aux travaux de LEWIN, BAUDOUIN et AZERAD qu'il a été possible de préciser l'ordre de grandeur de la sécrétion normale du pancréas et de déterminer cette dose limite d'hormone susceptible d'être injectée sans provoquer de diminution de la glycémie. Cette dose, pour la voie veineuse périphérique, est très peu différente de celle que d'autres auteurs ont considérée comme nécessaire au maintien de la glycémie à un taux normal, d'une façon prolongée. Cette quantité peut être considérée comme très approximative de celle que sécrète un pancréas normal, c'est-à-dire, en convertissant les unités en poids, environ 0,006 mgr. par heure.

Dans le domaine thérapeutique, les mêmes savants ont observé sur un groupe de diabétiques avec acidose et une glycémie variable entre 1,50 gr. et 5 gr. pour 1.000, à jeun, les faits suivants :

a) La dose d'insuline nécessaire pour ramener la *glycémie à la normale* en trois heures est d'autant plus forte que la glycémie est plus élevée, sans qu'il y ait proportionnalité. En effet, nous avons :

- 0,05 U. par kg. et par h. pour une glycémie au-dessous de 2 grammes;
- 0,2 à 0,3 U. pour une glycémie de 2 à 3 gr. ;
- 0,4 à 0,5 U. pour une glycémie de 3 à 4 gr.,

avec des doses supérieures pour une glycémie plus élevée. Ces chiffres varient avec les individus. Ils n'ont donc rien d'absolu et se présentent en général comme de simples exemples.

b) *La dose d'entretien* n'est pas la même pour tous les malades; elle s'échelonne de 0,01 U., valeur voisine de la « dose limite hypoglycémiante » des sujets normaux jusqu'à la valeur dix fois plus forte de 0,1 U. Cela est dû à ce que les diabétiques ne présentent pas tous la même pathogénie, les uns atteints d'insuffisance pancréatique seule, les autres relevant de troubles plus complexes de nature variable.

c) *Pour réduire l'acétonurie*, l'insuline seule en injections continues agit souvent trop faiblement; on lui associe alors une proportion convenable de glucose (1 à 2 gr. par unité d'insuline) et l'état d'acidose disparaît rapidement.

Cette méthode agit très favorablement dans un temps très court sur l'état général et l'évolution du diabète, surtout dans certains cas de coma diabétique et des cas qui sont difficiles à équilibrer.

CHAPITRE III

ETUDE DE L'ADRENALINE

Les multiples et continuelles recherches des auteurs sur les injections de toute nature et en particulier sur celles d'adrénaline ont abouti à des résultats présentant un extrême intérêt grâce aux perspectives étendues qu'ils ouvrent à l'application de l'adrénaline en injections intraveineuses lentes et continues, sujet auquel nous consacrons le présent ouvrage.

Nous nous efforcerons de mettre en lumière l'efficacité de l'application thérapeutique de l'adrénaline, en passant préalablement par la description des quelques effets physiologiques produits par cette médication. Nous nous occuperons plus spécialement des résultats obtenus, dans les cas, d'ailleurs rares, d'insuffisance surrénale aiguë.

LES EFFETS PHYSIOLOGIQUES DE L'ADRENALINE

Plusieurs savants ayant entrepris, à la suite des travaux physiologiques de KRETSCHMER sur l'adrénaline, de développer et de compléter l'étude des *effets physiologiques et thérapeutiques* de cette hormone,

ont abouti à un certain nombre de résultats d'un grand intérêt pratique. Ce sont surtout les effets de l'adrénaline sur le tonus vasculaire qui attirent notre attention : on remarque, en effet, que l'injection d'adrénaline produit chez le sujet une hypertension constante, et ceci pendant toute la durée de l'injection, à condition que la dose administrée se soit trouvée suffisante.

KRETSCHMER avait expérimenté sur des lapins, en se servant d'un dispositif spécial pour maintenir l'injection à un débit constant : l'hypertension persistait pendant toute la durée de l'opération et son taux était invariable pour une vitesse donnée d'injection. L'arrêt de l'injection provoquait une hypotension qui ramenait la pression à la normale.

Des expériences analogues ont permis à TRENDLENBURG, PLUMIER-CLERMONT et L. GARROT de conclure que non seulement l'hypertension était permanente et constante, mais encore qu'aucune accoutumance ne s'établissait : *la répétition des mêmes doses produit les mêmes résultats.*

Les recherches poursuivies par MM. les professeurs BAUDOUIN, BÉNARD, LEWIN et SALLET sur 19 animaux ont permis de noter ce qui suit :

1° Si la dose administrée est suffisante, la courbe obtenue est presque toujours du même type : très vite (30 à 60 sec.) après le début de l'injection, la pression s'élève et le cœur se ralentit. La valeur la plus forte de la maxima est atteinte presque aussitôt, alors que

la minima ne subit qu'une faible élévation : l'écart entre maxima et minima paraît alors notable.

2° Ce n'est qu'après plusieurs minutes d'injection régulière qu'il s'établit un état cardio-tensionnel constant.

La surrénale ne cesse de sécréter l'adrénaline que quelques minutes (1 à 3) après le début de l'injection; il s'établit alors une période de régime permanent, pendant laquelle l'animal ne manifeste aucun signe de fatigue. Lorsque l'injection est arrêtée, la surrénale ne recommence pas à sécréter immédiatement. C'est pourquoi la pression artérielle s'abaisse rapidement mais progressivement jusqu'à une valeur inférieure au chiffre de départ : on suppose que cela est dû à ce que la surrénale doit d'abord récupérer sa sécrétion adrénalinique initiale. Cette hypotension secondaire varie proportionnellement à la dose.

KRETSCHMER indique que :

1° Le « temps de latence », c'est-à-dire celui qui s'écoule entre l'arrêt de l'injection et le début de la chute hypotensive est constant et égal à 10 secondes (ce chiffre paraît un peu strict mais représente bien la moyenne des résultats obtenus par SALLET au cours de ses expériences).

2° La durée de la chute tensionnelle consécutive à l'arrêt de l'injection serait proportionnelle à la quantité d'adrénaline injectée.

Variations de la pression en fonction de la dose

Il a été observé à plusieurs reprises que la réponse hypertensive varie en fonction de la vitesse. C'est KRETSCHMER qui a, le premier, en 1907, démontré que pour un même animal la pression s'accroissait avec la vitesse de l'injection, donc avec l'accroissement de dose par unité de temps, mais seulement jusqu'à une certaine limite : la valeur de ce plafond de l'hypertension adrénalinique serait égale à 75 % ou 100 % de la valeur initiale. TRENDELENBURG s'est attaché à préciser la plus faible dose susceptible de déclencher une hypertension. DRAGSTEDT (1928), C.-E. CORI, G.-T. CORI et BUCHWALD ont également étudié la question. SALLET, dans ses expériences, n'a pas fait varier la vitesse de l'injection comme l'avaient fait PLUMIER-CLERMONT et L. GARROT (1926), sauf pour la recherche du seuil. Vingt-cinq chiens ont été soumis à une série d'expériences qui ont permis d'étudier en détail les variations du seuil hypertensif en fonction de la dose.

Voici comment procédait SALLET dans ces expériences pour la recherche du seuil d'action :

Un premier lot de chiens recevait une dose constante pendant un temps prolongé de une demi-heure à une heure; on a pu constater qu'une dose inactive dans les premières minutes de l'injection ne l'est pas secondairement. Six chiens furent ainsi étudiés. Ultérieurement, SALLET a commencé l'injection par une faible dose que l'on augmentait progressivement jus-

qu'à l'apparition d'une élévation légère de la pression. Cette dose était même légèrement dépassée pour mieux être sûr de la valeur de l'élévation.

De ces expériences, SALLET a pu déduire le chiffre approximatif de la dose limite efficace : ce chiffre varie de 0,02 à 0,04 mgr. par kilogramme-heure.

Dans tous ces cas, la pression s'élève un temps plus ou moins court et l'on n'observe pas par la suite, malgré la prolongation de l'injection, d'hypertension durable comme avec les fortes doses. D'ailleurs, comme pour ces dernières, l'arrêt de l'injection est suivi d'hypotension.

Ces chiffres concordent pratiquement avec ceux de TRENDLENBURG (0,03) et de DRAGSTEDT (0,012 à 0,024) qui a expérimenté sur des chiens non endormis. C.-E. CORI, G.-T. CORI et BUCHWALD donnent pour le lapin un chiffre moyen de 0,08 mgr. par kg.-heure.

Au-dessus du seuil la pression monte en fonction de la dose. L'étude de l'action des doses allant de 0,06 à 0,6 mgr. par kg.-h. a permis de démontrer que, au-dessus de 0,05 mgr. par kg.-h., l'hypertension et la bradycardie sont manifestes : ces phénomènes s'accusent si on élève la dose, mais sans qu'il y ait proportionnalité évidente. Avec 0,06 mgr. par kg.-h., la pression moyenne s'élève de 1 à 3 cm. de Hg. Pour les doses fortes comprises entre 0,4 et 0,6 mgr. par kg.-h., l'élévation de la tension se stabilise autour de 6 à 8 cm. de Hg pour maxima, de 3 à 4 cm. pour minima. La pression différentielle a une valeur moyenne de 5 à 6 cm. de Hg. La pression moyenne

est accrue de 5 à 6 cm. sur la valeur initiale. Ces faits sont en accord avec les constatations de PLUMIER, CLERMONT et L. GARROT qui faisaient varier la vitesse chez un même chien, en comparant l'action des injections d'adrénaline intraveineuses et continues et l'action des injections sous-cutanées et intramusculaires.

On estime que les doses moyennes produisent des effets analogues à ceux des injections intramusculaires (hypertension légère, bradycardie modérée, renforcement des contractions cardiaques), tandis que les doses faibles ont une activité comparable à celle des injections sous-cutanées (peu d'action sur la pression artérielle, ralentissement cardiaque, exagération des courbes respiratoires).

Les réponses hypertensives en fonction du terrain humoral

Pour démontrer que l'adrénaline perd son activité en milieu alcalin, KRETSCHMER a eu l'idée d'acidifier le sang; il se servit de la durée de la chute tensionnelle comme test, de la conservation de l'adrénaline dans le sang. De l'adrénaline en solution de 1/100.000 fut injectée à un lapin de 2,3 kilogs pendant cinq minutes à une certaine vitesse.

Puis, l'injection terminée, on mesura le temps de retour à la normale. Ensuite on injecta du HCl en solution à 1/10.000 dans la veine jugulaire du lapin à la vitesse de 1 cc. par minute. Aucune modification de pression ne fut remarquée.

Après l'injection de 20 centimètres cubes environ, on réinjecta de nouveau de l'adrénaline et on détermina le temps de retour à la normale : on constata qu'il avait notablement augmenté.

De ces expériences, l'auteur a conclu que la diminution de l'alcalinité du sang freine la destruction de l'adrénaline dans les tissus et dans le sang.

Action de l'adrénaline sur la glycémie

Cette recherche a déjà été l'objet de plusieurs travaux dans lesquels les injections continues ont été appliquées. Ainsi, pour le lapin non anesthésié, la glycémie commence à s'élever pour des doses d'adrénaline comprises entre 0,0036 et 0,006 mgr. par k.-h. (TRENDELENBURG). Plus tard, BUCHWALD, C.-E. CORI et G.-T. CORI trouvent un chiffre avoisinant 0,003 par kilog.-heure.

Les travaux de BAUDOUIN, SALLET et LEWIN permettent de fixer entre 0,005 et 0,01 mgr. par kg.-h. cette dose en ce qui concerne les chiens. Ces différences s'expliquent si l'on songe au mécanisme de l'hyperglycémie adrénalinique : l'action de l'hormone dépend en effet des réserves en glycogène accumulées dans le foie et les muscles. On peut donc observer des divergences individuelles souvent importantes. C.-E. CORI, G.-T. CORI et BUCHWALD montrent que le seuil hyperglycémiant est 30 fois plus petit que le débit d'adrénaline par les surrénales.

Variations de la glycémie en fonction de la dose d'adrénaline

Suivant les observations de SALLET sur des chiens soumis à des injections intraveineuses continues, on peut constater qu'il n'y a aucune proportionnalité entre le degré de glycémie et la dose d'adrénaline injectée. Ainsi, chez des chiens qui ont reçu une dose dix fois plus forte que d'autres, la moyenne des augmentations passe de 0,60 à 0,80 gr.

Persistance de l'hyperglycémie après l'arrêt de l'injection continue

Au bout des dix premières minutes, on remarque un mouvement de descente qui s'accroît vers la 45^e ou la 50^e minute. La plupart des auteurs qui ont étudié la question estiment que la glycémie, après l'arrêt de l'injection, descend rapidement et peut même s'abaisser au-dessous.

D'ailleurs une grande différence se manifeste souvent d'un animal à l'autre.

LES RECHERCHES SUR L'HOMME

Pour notre étude, nous emprunterons les résultats obtenus par SALLET au cours de ses recherches : recherches :

23 sujets, sains ou malades, ont été mis en observation; les uns, pendant une durée de 1 à 2 heures, ont reçu une même dose d'adrénaline; les autres ont reçu des doses progressivement croissantes de manière continue jusqu'à obtention d'une réponse hypertensive.

**Action sur la pression artérielle
des injections intraveineuses continues d'adrénaline**

Depuis les travaux d'OLIVIER, de SCHAEFFER, de CYBULSKI, de SYMONOWICZ, de LANGLOIS, de CARNOT et de JOSSERAND, l'action hypertensive de l'adrénaline était connue. Plus tard, TOURNADE et CHABROL qui utilisèrent l'anastomose surrenalo-jugulaire, et HEYMANS avec ses collaborateurs, dans leurs recherches sur le sinus carotidien, sont arrivés à découvrir le mécanisme de cette hypertension et des divers phénomènes qui l'accompagnent.

Certains auteurs ont eu l'idée d'appliquer la méthode des injections lentes et continues dans l'étude de l'action cardio-tensionnelle de l'adrénaline. Notamment KRETSCHMER, TRENDELENBURG, PLUMIER-CLERMONT et L. GARROT, DRAGSTEDT, C.-E. CORI et G.-T. CORI, BUCHWALD, ont apporté d'utiles précisions dans ce domaine.

Après ce rapide exposé historique, nous allons examiner d'abord l'effet de l'hypertension et ensuite la question de l'hypotension au cours de l'injection continue d'adrénaline. Nous nous servirons principalement des observations faites par MM. les professeurs BAUDOUIN, BÉNARD, LEWIN et J. SALLET.

1° L'hypertension.

Les divers effets produits par l'hypertension ont été étudiés avec soin au cours des injections intraveineuses d'adrénaline, dans le souci d'éviter tout incident. On connaît en effet le danger que peut présen-

ter l'adrénaline dans son action cardio-vasculaire; en outre, les manifestations vaso-motrices qui apparaissent témoignent de l'action de l'adrénaline et en facilitent l'administration. Ce sont surtout les variations de la pression artérielle, du pouls et de la respiration qui ont fait l'objet du plus grand nombre des observations sur les sujets normaux ou malades.

La sensibilité des sujets à l'adrénaline est très variable d'un individu à l'autre; c'est pourquoi, pour avoir des résultats qui puissent être comparés entre eux, il était nécessaire de réaliser en chaque individu des conditions physiologiques voisines : on pouvait alors suivre leur tension artérielle et les oscillations de la teneur du sang en certaines de ses substances. Nous ne parlerons pas du sujet en état de choc, sa tolérance pour l'adrénaline étant différente de celle des sujets normaux.

Résultats donnés par les auteurs cités ci-dessus :

Les résultats obtenus ne sont pas différents les uns des autres : ils présentent une certaine constance, sans variation bien notable : le seuil paraît être autour de 0,01 mgr. par kilogramme-heure.

Pour WEINBERG, qui a fait des expériences en vue de l'application thérapeutique, le seuil serait entre 0,003 et 0,006 mgr. par kg.-h.; mais il faut monter jusqu'à 0,012-0,024 mgr. par kg.-heure pour obtenir une franche élévation.

CORI et BUCHWALD ont constaté que l'injection continue d'adrénaline produit l'accélération du pouls et

du rythme respiratoire; au cours d'une injection continue, à des vitesses différentes, la tension du sujet ne change pas pour la dose de 0,0015 mgr. par kg.-heure, mais elle s'élève de 11 mm. de Hg pour 0,003 et de 15 mm. de Hg pour 0,006 ; pendant les 9 minutes que dure l'injection, la tension s'accroît jusqu'à 22 mm. de Hg pour une dose de 0,01 mgr. par kg.-h. Le retour à la normale se fait en quelques minutes dès l'arrêt de l'opération.

Quelle qu'ait été la dose administrée, on a noté que les variations du pouls ont eu lieu dans le sens de l'accélération; même remarque a été faite pour la respiration; le ralentissement du pouls et du rythme respiratoire s'est produit avec des doses hypotensives.

2° L'hypotension artérielle pendant les injections continues d'adrénaline.

L'hypotension artérielle est beaucoup moins connue que l'hypertension adrénalinique, et les questions qu'elle pose font l'objet de controverses.

Voici ce que note SALLET :

a) Sur 24 chiens mis en observation, la marche tensionnelle a montré six fois une hypotension de 1 à 2 cm. de Hg.

TRENDELENBURG avait déjà constaté ce fait qui constitue le « step adrénalinique » de HEYMANS, attribué par lui à l'action du sinus carotidien.

b) L'arrêt de l'injection entraîne une hypotension d'autant plus marquée que la pression a été plus

forte. Cette hypotension est due peut-être au retard de la surrénale quand elle récupère sa sécrétion initiale, puisque nous admettons que cette dernière est arrêtée pendant l'injection, soit directement par vasoconstriction, soit par phénomène réflexe (TOURNADE et CHABROL, HYMANS).

c) Une hypotension de même type que la précédente suit parfois l'arrêt de l'injection, si l'on a injecté une dose d'adrénaline inférieure au seuil hypertensif. Donc, tout se passe comme si cette dose, incapable d'élever la tension, pouvait cependant déterminer une démonstration marquée de la sécrétion de la surrénale de façon à maintenir aux environs de la normale la teneur du sang en adrénaline.

L'arrêt de l'injection laisse l'organisme sous l'influence d'une sécrétion adrénalinique diminuée, ce qui produit l'hypotension.

d) Enfin, si l'on injecte des doses faibles non hypertensives, la pression descend en courbe de grand rayon et remonte après l'arrêt de l'injection (TRENDELLENBURG).

Ce phénomène peut être considéré comme la conséquence d'une diminution exagérée de la sécrétion adrénalinique, diminution d'ordre surtout réflexe (HEYMANS, TOURNADE et CHABROL).

Chez l'homme, pendant toute la durée de l'injection, on note un fléchissement de la courbe tensionnelle de 1 à 2 cm. de Hg pour des doses faibles de 0,005 mgr. à 0,001 mgr. par kg.-heure. Seul, un

accroissement de débit peut amener le relèvement de la tension.

Effet de l'adrénaline sur la glycémie
dans les injections intraveineuses lentes et continues

En 1901, BLUM constata l'existence de glycosurie après injection d'adrénaline, et ZELZER nota en plus une hyperglycémie assez nette.

Recherches expérimentales : MM. BAUDOUIN, BÉNARD, LEWIN et SALLET ont étudié les variations de la glycémie, sous l'influence de l'adrénaline injectée, notamment en fonction de la dose; ils se sont appliqués à préciser la valeur de la plus petite dose susceptible de déterminer une glycémie.

Recherches cliniques :

En 1930, les CORI et BUCHWALD avaient entrepris des recherches cliniques sur les injections lentes et continues d'adrénaline pratiquées sur des étudiants en médecine pendant une durée de 30 minutes et précédées par l'administration de sérum physiologique. D'intéressants résultats ont été obtenus : la première dose était de 0,006 mgr. par kg.-heure, la deuxième de 0,003, la troisième de 0,0015; avec cette dernière dose, on constata de la glycémie chez quatre étudiants. Des recherches analogues furent poursuivies par MM. BAUDOUIN, BÉNARD, LEWIN et SALLET et ces savants sont arrivés à des conclusions formelles quant aux modifications qui sont en connexion avec

l'état pathologique des sujets. Leurs observations portèrent sur 19 sujets, malades ou sains, dans le but de rechercher la dose minimale qui provoque la glycémie chez le sujet. Ils suivirent les variations de glycémie sous l'influence d'injections continues de sérum physiologique et firent subir aux mêmes sujets pendant deux heures des injections lentes d'une même dose d'adrénaline; un des sujets a été soumis trois fois à l'épreuve, ce qui permit de noter les variations de la glycémie en fonction de doses progressives d'adrénaline.

En somme, ces sujets, considérés comme normaux au point de vue glycémique, ont un seuil inférieur à 0,001 par kg.-heure. Ce résultat s'accorde bien avec l'opinion des savants américains sur cette question.

MM. LÉPER et VERPY, BARROCK et REDNIK constatent que chez les sujets atteints d'affections hépatiques, la glycémie ne présente pas de modifications à la suite des injections sous-cutanées d'adrénaline. Ils considèrent que l'épreuve adrénalinique peut être un test d'insuffisance hépatique ; nous y découvrons le fait de la mobilisation du glycogène hépatique par l'adrénaline.

Effectivement, MM. BAUDOUIN, H. BÉNARD, LEWIN et J. SALLET, pendant leurs recherches sur les dix-neuf sujets mentionnés plus haut, constatèrent un seuil supérieur à 0,005 mgr. par kilogramme-heure chez quatre sujets seulement, tous quatre porteurs d'un gros foie.

D'après SALLET, il est évident que quelques affections du foie « s'accompagneraient de troubles importants du métabolisme du glucide et de réserve en glycogène extrêmement faible, empêchant dès lors l'hyperglycémie ». Grâce aux recherches de ces auteurs, nous sommes en état de pouvoir comparer les « seuils d'action » hypertensif et hyperglycémiant de l'animal et de l'homme.

Nous croyons en outre nécessaire d'insister sur l'utilité de l'adrénaline en injections lentes et continues en rappelant quelques remarquables particularités de cette hormone, que cite SALLET dans son travail si documenté et érudit. Nous ne pouvons passer sous silence ses excellentes expériences, qui nous ont servi de guides dans nos propres recherches, aussi bien sur les propriétés de l'adrénaline que sur son influence dans l'organisme humain. Donc, en tableau condensé, nous observons ce qui suit :

	Seuil hypertensif	Seuil hyperglycémiant
ANIMAL	entre 0,02 et 0,04 mgr. par kilogramme-heure	entre 0,005 et 0,01 mgr. par kilogramme-heure
HOMME	autour de 0,01 mgr. par kilogramme-heure	autour de 0,001 mgr. par kilogramme-heure

De ce tableau nous pouvons tirer la conclusion que l'homme est plus sensible que l'animal à l'action adrénalinique.

CHAPITRE IV

INDICATIONS RELATIVES A LA METHODE DES INJECTIONS INTRAVEINEUSES CONTINUES D'ADRENALINE EN THERAPEUTIQUE

Avant d'entreprendre l'exposé détaillé de notre observation d'un cas d'insuffisance surrénale aiguë, nous croyons utile de faire une brève mention des cas où cette méthode a été employée avec une efficacité certaine.

Tous ces cas présentent un réel intérêt et leur description, que nous trouvons chez plusieurs auteurs consultés, nous apporte une aide appréciable dans la connaissance de l'adrénaline et de ses applications en injections intraveineuses lentes et continues. Tels sont les cas de chocs chirurgicaux et obstétricaux, de collapsus cardio-vasculaires, de crises asthmatiques et surtout les cas qui nous intéressent spécialement, d'insuffisance surrénale aiguë.

Ainsi, dans le rapport de H. BÉNARD, nous trouvons neuf cas de chocs opératoires dont six sont indiqués comme s'étant terminés heureusement. BOULIN et

L'ABBÉ notent aussi de bons résultats dans un collapsus cardio-vasculaire chez un diabétique. Le professeur LÉVY-SOLAL, SUREAU et J. SALLET traitent avec un égal succès deux accouchées en état de choc.

Tout autant satisfaisants sont les résultats obtenus dans le traitement d'un asthme opiniâtre où l'on put constater l'arrêt de l'évolution d'une attaque dyspnéique, à la suite d'injections répétées et continues d'adrénaline (cas communiqué par le professeur LÉPER).

Toujours et partout, les injections intraveineuses lentes et continues d'adrénaline provoquent chez le malade le réflexe voulu de *rétablissement de la tension artérielle effondrée*.

Nous croyons pouvoir affirmer que cette méthode est tout indiquée dans les cas d'accidents d'hypotension aiguë chez des malades addisoniens et peut donner des résultats très satisfaisants. Citons néanmoins l'opinion de H. BÉNARD qui dit par contre que : « L'hypotension durable ou permanente ne paraît pas constituer une indication certaine de l'injection lente d'adrénaline. »

OBSERVATION N° 1

Le malade M... G..., âgé de 33 ans, entre le 16 mai dans le service du professeur LÆPER, à l'Hôpital Saint-Antoine, salle Brissaud. Il se plaint de crises abdominales douloureuses qui datent du début d'avril. Ces douleurs sont survenues assez brusquement sous forme de coliques suivies de débâcles diarrhéiques, quoiqu'il n'ait pas constaté à ce moment-là d'élévation notable de température.

Visité par le médecin, le malade est mis pendant cinq jours à la diète; après quoi un régime alimentaire de viande grillée et de légumes lui est autorisé.

Après 12 jours de repos il reprend son travail, mais tout de suite il se sent asthénique; son état est sub-fébril et un fort amaigrissement est noté (13 kilogs en trois semaines). Suivant le conseil de son médecin, il se fait hospitaliser. Il subit alors un examen complet et un interrogatoire. Nous apprenons à l'examen clinique que ce malade a été atteint de bronchite à dix-huit ans et d'une pleurite dans la suite, sans s'alterner ni se soumettre à un examen radiologique; ses parents sont morts jeunes, à l'âge de 43 et 44 ans; par contre, sa fillette âgée de 8 ans se porte parfaitement bien, jouissant d'une bonne santé.

Quant au malade lui-même, nous apprenons qu'en dehors de crises subaiguës abdominales, il n'existe aucun signe digestif précis. Ces crises se manifestent fréquemment pendant tout le mois d'avril. Un certain degré de dysurie attire aussi notre attention. La palpation de l'abdomen révèle un point iliaque droit

très sensible et plus douloureux au décubitus latéral gauche. Le foie est non palpable. La vésicule biliaire n'est pas perceptible. A l'examen clinique, le cœur et les poumons ne présentaient rien d'anormal. En procédant à l'examen de la gorge, nous trouvons le rhinopharynx un peu rouge; nous ne constatons aucune pigmentation sur la muqueuse buccale à l'examen de la bouche. Nous recourons aussi à l'examen radiopulmonaire qui nous montre des lésions tuberculeuses bilatérales. Les crachats examinés donnent pour résultat : B. K. = 0.

Notre malade, qui est arrivé chez nous surtout pour des troubles digestifs (et traité comme tel) présente brusquement, le 22 mai au soir, un clocher thermique à 39°. Durant la nuit, il a des vomissements bileux et se plaint de douleurs diffuses. La tension artérielle est à 7 au maximum. Le 23 mai, le malade présente un tableau de collapsus, avec pouls et tension artérielle imprenables, doigts cyanosés, extrémités froides, vomissements continuels et faciès anxieux.

Tout semble indiquer que la mort surviendra d'une minute à l'autre. C'est à ce moment que l'adrénaline est administrée par la méthode des injections endoveineuses lentes et continues. Pendant 27 heures, sans relâche, le malade reçoit cette médication diluée dans des sérums glucosé et salé.

LES INJECTIONS INTRAVEINEUSES D'ADRENALINE HEURES — DOSES — VITESSE

L'état du malade s'aggravant le 23 mai et s'avérant critique, nous commençons un traitement ininter-

rompu par l'adrénaline en injections intraveineuses lentes et continues. Nous les prolongeons pendant 27 heures sans relâche, d'abord (les 20 premières heures) à raison de 1 mgr. environ par heure, ensuite (les 7 dernières heures) à raison de 1,5 mgr. environ.

L'adrénaline injectée est diluée dans des sérums glucosé et salé — ces derniers donnés à 125 cc. à l'heure à peu près.

Voici comment nous procédons le 23 mai :

de 12 h. 30 à 14 h. 30 : 2 mgr. d'adrénaline + 250 cc. de sérum glucosé;

de 14 h. 30 à 17 h. 15 : 3 mgr. + 250 cc. de sérum glucosé;

de 17 h. 15 à 19 h. 30 : 2 mgr. + 250 cc. de sérum glucosé;

de 19 h. 30 à 21 h. 30 : 2 mgr. + 250 cc. de sérum glucosé;

de 21 h. à 22 h. 45 : 125 cc. de sérum glucosé seul.

Le 24 mai, nous continuons :

de 22 h. 45 à 2 h. 30 : 4 mgr. d'adrénaline + 250 cc. de sérum glucosé;

de 2 h. 30 à 6 h. 30 : 6 mgr. d'adrénaline + 300 cc. de sérum salé isotonique;

de 6 h. 30 à 10 h. : 4 mgr. + 250 cc. de sérum salé isotonique;

de 10 h. à 14 h. : 5 mgr. + 250 cc. de sérum glucosé;
à 14 heures : 6 mgr. d'adrénaline + 250 cc. de sérum glucosé.

Malheureusement, à 15 heures le malade meurt en plein collapsus malgré les autres médicaments qui

lui ont été administrés : Pressyl en intraveineuse et intramusculaire, solucamphre et caféine, coramine, pressédrine, extrait surrénal (fourni par la pharmacie centrale).

En même temps que nous recourions aux injections, quelques examens chimiques sur le sang et l'urine nous ont fourni les résultats suivants :

1° Analyse chimique du sang :

Urée sanguine 0/00..... 1,08 gr.

Glycémie 0/00 1,76 »

Numération globulaire :

Globules rouges 3.120.000

Globules blancs 11.200

H 80

2° Analyse de l'urine :

Albumine : traces.

Sucre : traces.

Acétone : 0.

3° Examen cytologique de l'urine :

Rares leucocytes.

Quelques hématies.

Quelques rares cylindres.

REMARQUES SUR LA MARCHE DES INJECTIONS
ET APPRECIATION

En examinant ces chiffres, nous voyons que les injections continues d'adrénaline, commencées le 23 mai à 12 h. 30 et terminées le 24 mai à 15 heures avec des doses tantôt augmentées, tantôt diminuées, atteignirent un chiffre total de 31 milligrammes dilués

dans 1.400 cc. de sérum glucosé et 800 cc. de sérum salé. Les injections faites avec l'aide de l'appareil de Jouvelet furent menées suivant la technique de H. BÉNARD et J. SALLET.

La mort survenue à 15 heures est due à l'état très grave du malade à son arrivée à l'hôpital. Pourtant les injections lentes et continues auxquelles nous eûmes recours pour tenter de sauver le malade nous démontrèrent l'efficacité aussi bien de la méthode que du médicament injecté. Les effets furent vraiment surprenants, car nous avons constaté à plusieurs reprises une amélioration momentanée pendant laquelle les fonctions de l'organisme reprenaient, quoique faiblement. Par contre, la diminution de la quantité d'adrénaline injectée provoquait à chaque fois une aggravation immédiate telle que nous étions obligés de revenir au même taux que précédemment. A deux reprises nous avons fait la même constatation.

Cela nous a permis d'apprécier l'heureuse influence de la perfusion continue, car la tension artérielle imprenable au début monta une fois à 8 1/2 mais se maintenait le plus souvent entre 6 et 7. Chaque fois que le débit était diminué, la tension redevenait imprenable. Le pouls était souvent imperceptible à la radiale et perçu entre 130 et 150 à la carotide.

L'intolérance gastrique se présentait comme très marquée : les vomissements étaient presque continuels; la diurèse, interrompue depuis 24 heures au moment où les injections furent commencées, attei-

gnit dans la nuit 250 cc. d'urine claire. Le malade s'agitait beaucoup, ce qui rendait difficile la prise de la tension. L'amélioration produite sous l'influence de l'adrénaline était visible, mais nous n'avons constaté à aucun moment de la rougeur ou de la pâleur du visage, ni les palpitations provoquées habituellement par l'adrénaline.

On sait que le seuil efficace semble être pour l'adrénaline de 1/100 de mgr. par kg.-heure. Nous trouvons chez SALLET ce cas de maladie d'Addison où 2,5 mgr. d'adrénaline étant injectés en 3 heures au malade en plein collapsus à la suite d'une intervention chirurgicale, produisirent la cessation des phénomènes.

Dans un autre cas qu'il cite de choc chirurgical, nous trouvons le chiffre de 5,75 mgr. injectés en 2 h. 40, dose maxima que nous y avons trouvée. LABBÉ et BOULIN, traitant un collapsus chez un diabétique, injectèrent 3 mgr. en deux heures. Un succès est également obtenu par SOULIÉ chez un cardiaque, avec 11 mgr. en 4 h. 1/2.

Pour en revenir à notre malade, nous répétons donc qu'en 27 heures environ, 31 mgr. d'adrénaline lui ont été injectés, que les injections lentes et continues de cette hormone ont produit plusieurs fois une amélioration certaine, ce qui a eu pour effet de retarder sa fin de façon notable. Cette fin, comme le montra ensuite l'autopsie, devait être de toute façon imminente et inévitable; les surrénales, de 25 et 30 gr., étaient presque entièrement détruites : à gauche par

des nodules d'aspect scléro-lipomateux, et occupées à droite par une nodule caséuse du volume d'une noix. D'autre part, l'autopsie révéla un début de généralisation granulique, visible dans le lobe pulmonaire inférieur gauche : si cette affection n'a point été la cause directe de la mort, il est du moins possible qu'elle a pu influencer sur l'état général du malade et affaiblir l'organisme.

L'autopsie, confirmant le diagnostic d'insuffisance surrénale aiguë nous apprend aussi qu'aucune médication, si active qu'elle ait pu être, ne pouvait sauver le malade.

Constatant cet insuccès relatif, nous soulignons en même temps l'efficacité réelle de la méthode des injections intraveineuses lentes et continues d'adrénaline, efficacité qui ne fait pas de doute dans le cas très grave que nous venons d'exposer.

OBSERVATION N° II

Une seconde observation a été faite sur un malade du même type que le précédent, atteint d'insuffisance surrénale aiguë.

Le malade, Maurice D..., âgé de 43 ans, entre le 1^{er} décembre 1941 dans le service du professeur LÆPER. C'est un addisonien typique, traité quotidiennement par des injections intramusculaires de 5 mgr. de désoxycorticostérone.

Le 27 décembre, son état est soudainement compliqué par une angine de nature diphtérique. La ten-

sion artérielle baisse, le malade est très affaibli, mais son état s'améliore grâce à une augmentation de la dose de cortine synthétique, soit, par jour :

cortine synthétique : 20 mgr.

+ acide ascorbique : 20 centigr.

Constatant, après analyse bactériologique, la présence de bacilles de KLEBS-LÖFFLER, courts et moyens, on décide de traiter le sujet par le sérum antidiphthérique. En recourant à toutes les précautions habituelles on l'injecte en infusion unique de 50.000 unités. Dans la crainte justifiée d'accidents sériques toujours possibles, on prescrit *per os* 2 mgr. d'adrénaline et en plus la dose quotidienne de syncortyl (40 mgr.).

Accidents : Brusquement, cinq jours plus tard, après l'institution de la sérothérapie, le malade s'effondre à midi 30 dans un collapsus très marqué et imprévu, car le matin même l'état général était satisfaisant.

La situation devient inquiétante : le pouls est filiforme, les bruits du cœur à peine perceptibles, la tension imprenable ; le visage pâle, les muqueuses exsangues traduisent un état général proche de la mort.

En même temps, le malade est en proie à des douleurs épigastriques violentes. En outre, la diarrhée, des vomissements et une angoisse extrême du malade font également craindre une mort imminente.

C'est alors que l'adrénaline est appliquée comme traitement d'urgence à la dose de 1 mgr. dilué dans

20 cc. de sérum salé et poussé lentement en 20 minutes par voie veineuse.

L'effet en est surprenant : on assiste à une véritable résurrection du malade et la tension artérielle remonte à 8 1/2.

Malgré cette amélioration, l'état général du malade reste précaire pendant l'après-midi. Et à 17 heures se produit le deuxième accident : la température atteint 39° et le malade retombe de nouveau dans un collapsus dont les phénomènes rappellent celui de midi 30. Les vomissements réapparaissent, la tension baisse jusqu'à 5-3, le pouls devient très faible.

Le traitement par voie intraveineuse en injections lentes et continues d'adrénaline est institué alors et va une seconde fois sauver le malade d'un de ces accidents aigus qui sont si dangereux pour les addisoniens.

Deux jours plus tard, les accidents ayant été jugulés par ce même traitement, l'état du malade apparaît assez satisfaisant pour que l'on puisse le traiter exclusivement par la désoxycorticostérone qui suffit pleinement à maintenir ce malade à son équilibre antérieur.

HEURES — DOSES — VITESSES

Dans le cas présent, l'adrénaline a été administrée au moment où l'état déjà grave du malade sembla devenir absolument désespéré : le malade, on l'a vu, est à midi 30 en plein collapsus.

La dose totale d'adrénaline injectée en 24 heures est de 3 mgr. répartis comme il suit :

1° de 12 h. 30 à 12 h. 50 :

1 mgr. d'adrénaline
+ 20 cc. de sérum salé;

2° de 17 h. à 18 h. 30 :

2 mgr. d'adrénaline;
+ 250 cc. de sérum salé.

NOTES SUR LA MARCHE DES INJECTIONS ET APPRECIATION

Les chiffres ci-dessus mentionnés montrent que l'intervention adrénalinique fut au total de 3 mgr. administrés en deux injections différant aussi bien en doses qu'en vitesse.

Nous attirons plus spécialement l'attention sur la marche de la deuxième injection, la première, pratiquée à midi 30, ayant été relativement rapide si l'on considère que 1 mgr. + 20 cc. ont été introduits en 20 minutes. Par contre, la deuxième injection, commencée à 17 heures, a été faite suivant la technique de la méthode des injections intraveineuses lentes et continues et a duré 1 h. 1/2 avec 2 mgr. d'adrénaline dans 250 cc. de sérum salé. La dose horaire fut donc en moyenne d'environ 1,3 milligrammes.

Appréciation : la technique habituelle employée nous a permis d'arriver à d'heureux résultats. Les deux accidents dont nous avons fait mention plus haut, et qui sont une conséquence de l'extrême sensi-

bilité des addisoniens, nous ont permis une fois de plus, en nous obligeant à recourir à l'adrénaline, de constater l'étonnante efficacité de cette substance.

Nous pouvons insister aujourd'hui sur l'opinion que l'adrénaline est tout indiquée dans le traitement de l'insuffisance surrénale aiguë au moment critique où une issue fatale est à craindre. L'action de l'adrénaline se manifeste immédiatement par *la montée* puis *la stabilisation de la tension artérielle*. Les résultats obtenus sont positifs et nettement satisfaisants.

CONCLUSION

Pour terminer notre exposé, rappelons brièvement que les diverses recherches et études (que nous avons prises pour guides dans nos propres expériences) sur la méthode des injections intraveineuses lentes et continues d'adrénaline aboutissent à des conclusions généralement concordantes; il est reconnu que l'effet de l'adrénaline est remarquable dans des cas jugés désespérés d'insuffisance surrénale aiguë en particulier.

Les deux cas, dont un d'une gravité extrême, qui furent étudiés par nous, nous ont fourni des éléments précieux et nous ont amené à des conclusions identiques.

Nous appuyant sur les données fournies sur l'évolution de la maladie et les résultats de l'autopsie de l'un des sujets (autopsie qui confirma le diagnostic), nous croyons pouvoir affirmer la possibilité et l'utilité de l'intervention de l'adrénaline en injections intraveineuses lentes et continues dans les cas d'insuffisance surrénale aiguë : la mort de notre premier malade fut retardée, comme nous l'avons vu, de

27 heures, et chez le second malade la tension effondrée s'est relevée à plusieurs reprises.

En résumé :

1° L'application de la méthode des injections intra-veineuses lentes et continuës d'adrénaline a donné des résultats positifs dans des cas d'insuffisance surrénale aiguë.

2° L'insuffisance surrénale aiguë se manifeste par des phénomènes d'ordre psychique (angoisse), digestif (intolérance gastrique, vomissements) et cardiovasculaire (tension, pouls).

3° L'adrénaline administrée par cette méthode démontre l'efficacité exceptionnelle de ses propriétés thérapeutiques.

4° Suivant les expériences qui ont été faites, l'homme est beaucoup plus sensible que l'animal à l'action adrénalinique :

	Seuil hypertensif	Seuil hyperglycémiant
ANIMAL	entre 0,02 et 0,04 mgr. par kilogramme-heure	entre 0,005 et 0,01 mgr. par kilogramme-heure
HOMME	autour de 0,01 mgr. par kilogramme-heure	autour de 0,001 mgr. par kilogramme-heure

5° Des incidents sans gravité (rougeurs, palpitations) se manifestent parfois au cours des injections mais nous n'avons pas eu à en noter chez nos malades.

6° Des accidents graves sont à redouter chez les addisoniens : ils sont jugulés avec succès par des injections continues d'adrénaline.

7° La dose admise du seuil hypertensif de 0,01 peut être supérieure dans des cas graves de chocs obstétricaux et chirurgicaux, d'insuffisance surrénale aiguë de collapsus.

8° La dose varie d'un sujet à l'autre, la tension artérielle servant de guide pour la dose et la vitesse de l'infusion.

9° Le cas mortel que nous avons eu à enregistrer n'infirmé point notre opinion sur l'efficacité des injections intraveineuses lentes et continues d'adrénaline, étant donné que l'état du malade était trop grave au moment de son hospitalisation.

10° L'infusion intraveineuse lente et continue d'adrénaline doit être menée avec une prudence extrême : il faut surveiller sans relâche la dose et la vitesse horaires, ainsi que l'état général du malade.

VU : *Le Doyen,*

A. BAUDOUIN.

VU : *Le Président de Thèse,*

LOEPER.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

GIDEL.

BIBLIOGRAPHIE

- BAUDOUIN (A.), BÉNARD (Henri), LEWIN (J.) et SALLET (J.). —
Injections intra-veineuses lentes et continues d'Adrénaline.
Action sur la glycémie selon les doses injectées. (*C.R. Soc.
Biol.*, 1935, t. CXVIII, p. 529.)
- Injections intra-veineuses et intra-artérielles lentes et continues
d'Adrénaline. Action sur la pression artérielle. (*C. R. Soc. de
Biol.*, 1935, t. XCIX, p. 73.)
- Injections intra-veineuses continues d'Adrénaline après choc
peptonique chez le chien. (*C.R. Soc. de Biol.*, 1935, t. CXIX,
p. 379.)
- Injections intra-veineuses lentes et continues d'Adrénaline chez
l'homme. (*C.R. Soc. de Biol.*, 1935, t. CXIX, p. 474.)
d'Insuline chez le chien. Dose limite par voie veineuse péri-
phérique. (*C.R. Soc. de Biol.*, t. CXX, 1935, p. 769.)
- BENARD (H.), SALLET (J.). — Les injections intraveineuses lentes
et continues en thérapeutique. (*Bull. Soc. de Thérapeut.*,
12 oct. 1938.)
- CARNOT et JOSSERAND. — Des différences d'action de l'Adrénaline
sur la pression sanguine suivant les voies de pénétration. (*C.R.
Soc. de Biol.*, 1902, p. 1.472.)
- CLAUDE (H.). — Etude sur l'injection intraveineuse d'Adrénaline.
(*C.R. Soc. de Biol.*, 27 nov. 1926.)

- DALLÉ. — Le goutte-à-goutte intra-veineux en Amérique. (*La Semaine des Hôp. de Paris*, 1^{er} juin 1935.)
- DESMARET. — Pression artérielle et états de shock. (*Pr. Méd.*, 8, p. 155.)
- FLEIG (C.). — Injection intra-veineuse de sucre. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1907, XIV, p. 190.)
- GLÉY (E.). — La physiologie des surrénales et la sécrétion de l'Adrénaline. (*C.R. Rev. de Méd. Paris*, t. XL, avril 1923, n° 4.)
- LABBÉ (Marcel) et BOULIN (R.). — Traitement du collapsus au cours de coma diabétique. (*Pr. Méd.*, 88, p. 1.705, 1933.)
- LEHMAN. — Le choc grave et son traitement. (*Monde Médical*, 1935, p. 105.)
- LÉVY-SOLAL (Ed.). — Le choc obstétrical. (*Pr. Méd.*, 99, 1932.)
- LOEPER et CROUZON. — L'action de l'Adrénaline sur le sang. (*Méd. Expér.*, XVI, 1904, pp. 83-108.)
- LOEPER, VARAY (A.), LEDOUX-LEBARD. — Injection intra-veineuse de sel de morphine. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1938, p. 1.165.)
- LOEPER, NETTER (A.) et VIGNALOU. — Insuffisance surrénale aiguë mortelle traitée avec succès momentané par des doses énormes d'Adrénaline en goutte-à-goutte veineux. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1938, p. 1.167.)
- LOEPER (M.), VARAY (A.), BRAULT (A.), LEDOUX-LEBARD (G.) et VIGNALOU (J.). — Application élargie des injections intra-veineuses lentes. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1939, p. 302.)
- LOEPER (M.), TZANCK (A.) et BROUET-SAINTON (J.). — Un cas de mort par surrénalité hémorragique après injection massive de Novarseno-benzol. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1938, p. 767.)

LOEPER (M.), SIGUIER (F.) et BOULANGER (P.). — Accidents sériques graves à type d'insuffisance surrénale aiguë chez un addisonien. Valeur curatrice spécifique du traitement par l'Adrénaline. (*Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 30 janv. 1942.)

MANDE (A.). — Les injections intra-veineuses lentes de phényl-einchoninate de lithium dans le traitement de certaines algies d'origine néoplasique. (*Thèse de Paris*, 1941.)

MORIN (M^{me} Charles). — Les injections continues d'Insuline. (*Thèse de Paris*, 1938.)

PLUMIER-CLERMONT et GAROT. — L'action hypertensive de l'Adrénaline suivant la voie d'introduction dans l'organisme. (*Arch. intern. de Physiologie*, p. 362, 1926.)

SALLET (J.). — Injections continues intra-vasculaires en physiologie et en thérapeutique. Application au traitement des états de choc par l'Adrénaline. (*Thèse de Paris*, 1936, 219.)

TZANCK (A.) et DREYFUSS (A.). — La transfusion lente par instillation goutte à goutte. (*Bull. et Mém. S. M. H. Paris*, 1938, p. 609.)

TABLE DES MATIERES

AVANT-PROPOS	9
INTRODUCTION	11
CHAPITRE I. — Généralités	13
Instrumentation et technique en vue de l'application de la méthode	16
— II. — I) Application thérapeutique de la méthode	21
II) Les résultats	23
— III. — Etude de l'Adrénaline	31
Les effets physiologiques de l'Adrénaline..	31
Les recherches sur l'homme.....	38
— IV. — Indications relatives à la méthode des injections intraveineuses continues d'Adrénaline en thérapeutique	47
OBSERVATIONS	49
CONCLUSIONS	61
BIBLIOGRAPHIE	65

IMPRIMERIE SPÉCIALE DE MM. VIGOT FRÈRES
